

Comité d'interface dédié aux médicaments de thérapie innovante (MTI) Compte rendu de la séance du 22 janvier 2021

Réunion en visio-conférence

Membres présents

Pr. Florence SABATIER et Dr Julie VERAN – CHU Marseille AP-HM
Pr. Jérôme LARGHERO – Centre Meary Paris APHP
Dr. Elisa MAGRIN et Dr Olivier JUST – CHU Necker Paris APHP
Pr. Danièle BENSOUSSAN – LEJZEROWICZ – CHU Nancy
Pr. Brigitte DRENO – CHU Nantes
Dr. Camille GIVERNE – CHU Rouen
Dr. Céline AUXENFANTS – CHU Lyon
Dr. Valérie LAPIERRE – Institut Gustave Roussy Villejuif
Pr. John De VOS – CHU Montpellier
Pr. Christian CHABANNON (représenté par Dr Boris Calmels) – Institut Paoli Calmettes Marseille
Pr. Julie KERR CONTE - CHU Lille
Dr. Anne FIALAIRE-LEGENDRE – EFS Siège
Dr. Ariane GALAUP PACI – LEEM
Dr Valérie SALENTEY – France Biotech

Participants de l'ANSM

Caroline MATKO, Elodie BOUSQUET, Sandrine JACOB - ONCOH
Camille SCHURTZ – DPAI
Nadine SPIELVOGEL – DAJR
Solène MAITENAZ, Violaine CLOSSON-CARELLA – CPSE
Virginie WAYSBAUM, Beatrice PANTERNE, Guillaume VAQUER, Vanessa BOUABDALLAOUI - DI

Secrétariat du comité

Guillaume VAQUER - DI

Ordre du jour réalisé

I – Présentation des démarches concernant les rapports d'activité dédiés aux MTI sur la plateforme *démarches simplifiées*, rappel du calendrier.

II - Dispositions applicables des BPF-MTI pour les MTI expérimentaux en phase très précoce/essais de preuve de concept.

III - Le statut MTI-PP : bilan à 5 ans des autorisations délivrées suite à l'arrêté du 4 février 2013

Sollicitation des participants sur leur retour d'expérience concernant le sujet de l'exemption hospitalière et sa mise en œuvre.

IV - Points d'information :

- des représentants de l'ANSM auprès de l'EMA et de la pharmacopée ;
- du guichet innovation de l'ANSM ;
- points divers.

VI – Prochaines dates des réunions en 2021.

Introduction

Un bref rappel concernant le règlement intérieur propre à ce comité est effectué. Celui-ci sera accessible sur la page dédiée du site de l'ANSM : [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-d-interfaces/Les-Comites-d-interfaces/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-d-interfaces/Les-Comites-d-interfaces/(offset)/0)

Présentation des démarches concernant les rapports d'activité dédiés aux MTI

Suite aux décisions du directeur général de l'ANSM publiées sur le site internet de l'agence les 11 et 27 décembre 2019, les établissements disposant d'une autorisation de fabrication, conditionnement, certification et importation des MTI, MTI Expérimentaux et MTI-PP sont tenus de renseigner un rapport d'activité annuel sur la plateforme *Démarches Simplifiées*.

Les liens vers les démarches sont disponibles sur le site de l'ANSM dans la page « gérer les établissements »

Etablissements pharmaceutiques : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Etat-des-lieux-des-etablissements-pharmaceutiques/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-d-ouverture-d-etablissement-pharmaceutique/Etat-des-lieux-des-etablissements-pharmaceutiques/(offset)/3)

Etablissements de santé : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-de-therapie-innovante-MTI/Autorisations-d-activites-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante-prepares-ponctuellement-MTI-PP/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-de-therapie-innovante-MTI/Autorisations-d-activites-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante-prepares-ponctuellement-MTI-PP/(offset)/0)

Un rappel est effectué sur le calendrier à respecter : les rapports d'activité doivent être soumis avant le 31 mars de chaque année sur les données portant sur l'année calendaire précédente.

Dispositions applicables des BPF-MTI pour les MTI expérimentaux

Suite à la publication des BPF-MTI en 2019, plusieurs dispositions spécifiquement applicables aux MTI expérimentaux ont été identifiées. Ces dispositions sont dans l'esprit des lignes directrices de la LD13 des bonnes pratiques de fabrication et permettent de prendre en compte le statut du produit en cours de développement. Le rôle primordial du promoteur dans l'application de ces dispositions est souligné.

Dans les 17 chapitres composant les BPF-MTI, la plupart introduisent diverses dispositions spécifiques aux MTI-Expérimentaux à l'exception notable des chapitres suivants, dont le respect est attendu quel



que soit le statut de développement du MTI : le personnel, les locaux, les équipements, les MTI composés d'OGM et la production automatisée.

Un rappel a été effectué quant à la classification des locaux de fabrication en fonction des opérations effectuées et du confinement mis en œuvre. Les adaptations applicables aux MTI expérimentaux dans le chapitre production concernent :

- Les conditions de fabrication de médicaments en phase très précoce/essais de preuve de concept qui peuvent être autorisées par l'ANSM. Les éléments qui doivent être soumis par le fabricant en lien avec le promoteur sont :

- a. Identification de la RIPH qui doit porter sur un traitement destiné à une maladie mettant la vie du patient en danger ;
- b. Analyse de risque qui propose des mesures de contrôle adaptées pour garantir la qualité du produit fabriqué ;
- c. Engagement sur l'inclusion d'un nombre restreint et limité de patient, qui doit figurer dans le protocole clinique.

- Les adaptations portant sur l'étalonnage, la maintenance, l'audit et la vérification des installations et équipements lorsque l'activité de fabrication est faible. Il est mis en avant la nécessité de réaliser une analyse de risque.

- La nécessité d'informer l'ANSM si un retraitement de produits refusés a exceptionnellement lieu.

Les participants du comité ont pu faire part de leurs questions et commentaires :

1. Comment l'ANSM interprète le caractère restrictif qui s'applique aux critères retenus, notamment la notion de pathologie pouvant mettre la vie du patient en danger.

L'ANSM évaluera l'indication thérapeutique sur laquelle porte chaque demande, mais la notion de mise en danger de la vie du patient est bien mentionnée dans le point des BPF-MTI et se doit d'être retenue.

2. Des précisions sur l'emploi de l'automate Prodigy de la société Miltenyi dans des locaux classés sont demandées.

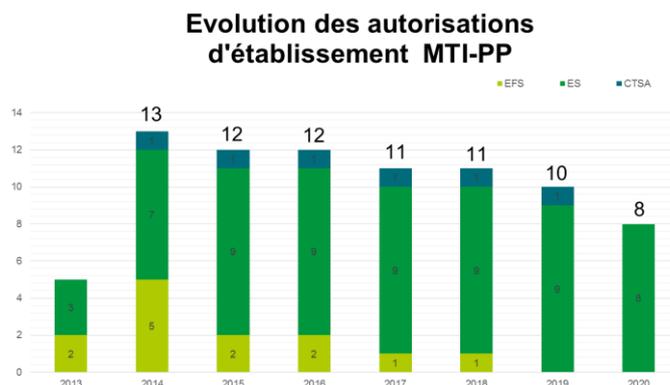
Il a été répondu que cela dépendait de la mise en œuvre du procédé et des modalités de raccordement du kit stérile fourni pour fonctionner avec l'automate. Par ailleurs, les étapes de préparation des milieux de cultures vraisemblablement stériles en amont d'un procédé de thérapie cellulaire peuvent nécessiter des locaux d'une classification A/B. Dès lors la classification du local doit être adaptée au procédé dans son ensemble et pas seulement en fonction de l'automate.

3. Existe-t-il une possibilité de préparer des MTI de thérapie génique dans le cadre des adaptations prévues pour la phase très précoce ?

Cette possibilité peut être évaluée par l'ANSM, et il est attendu que l'analyse de risque soumise prenne en compte un niveau de confinement adéquat du local et des mesures de réduction des risques de contaminations croisées.

Le statut MTI-PP : bilan à 5 ans des autorisations délivrées

Une présentation portant sur le bilan et l'évolution des autorisations d'établissement mentionnées à l'article L.4211-9-1 du CSP et permettant la mise en œuvre de l'exemption hospitalière prévue par le règlement européen entre 2014 et 2020 a été faite par la direction de l'inspection.



Il est noté à partir de 2015 une diminution progressive du nombre d'autorisation MTI-PP qui s'explique notamment par :

- l'ouverture d'établissements pharmaceutiques pour l'EFS (en 2015 pour Toulouse, Bordeaux et Grenoble, en 2016 pour Besançon et en 2018 pour Créteil) et le CTSA (en 2020),
- mais également la publication des BPF-MTI en mai 2019 obligeant l'ensemble de ces établissements à se conformer à ces nouvelles exigences.

Aujourd'hui, les 8 établissements qui disposent de l'autorisation d'établissement MTI-PP ne sont que des établissements de santé.

Suite à la proposition faite aux participants de faire un bilan des activités menées suite aux 5 premières années d'autorisation portant sur les MTI-PP, trois présentations ont été proposées :

- a. La personne responsable du CHU de Nantes a présenté le bilan tiré depuis l'autorisation obtenue en 2014 et renouvelée en 2019. 76 lots de MTI-PP ont pu être fabriqués pour traiter 69 patients. Le bilan inclut un état des lieux qui met en avant les opportunités qui ont permis de fabriquer des MTI expérimentaux dans les contraintes budgétaires et organisationnelles propres à tous établissements de santé publics.
- b. La personne responsable de l'EFS a présenté le bilan de 2 années de préparation du MTI-PP de moelle osseuse autologue concentrée à visée orthopédique, avec 51 procédures réalisées à ce jour à l'EFS de Créteil.
- c. La personne responsable intérimaire du CHU Necker AP-HP a présenté le retour d'expérience sur l'activité MTI-PP depuis la première autorisation obtenue en 2015, et met en avant que depuis l'autorisation MTI-Exp (L.4211-9-2 du CSP) obtenue en 2018, l'ensemble des MTI en développement dans cette unité sont déposés dans le cadre de demandes d'autorisation d'essai clinique comme MTI expérimentaux et non plus MTI-PP.

Suite à ces présentations, les commentaires suivants ont été formulés:

1. Est-ce qu'une liste des MTI-PP autorisés est disponible sur le site de l'ANSM ?

Ce n'est pas le cas à ce jour, cette possibilité sera discutée à l'ANSM et les participants du comité en seront informés.

2. Dans le contexte européen, quelle est la portée du statut MTI-PP ? Le constat peut être fait d'un faible nombre de patients concernés en France par rapport à d'autres pays. De plus il apparaît

que sur la question des demandes de remboursement de ces produits, les pratiques pourraient être différentes en Europe.

L'application de l'exemption hospitalière relève des autorités compétentes dans chaque pays, ce qui conduit effectivement à des modalités de mise en œuvre différentes en fonction des pays européens.

Points d'information

- CAT et Pharmacopée

La représentante du Centre de pilotage de la stratégie européenne de l'ANSM a présenté les dernières informations en lien avec l'EMA, la Commission européenne et la Pharmacopée européenne pour les MTI.

En 2020, trois MTI ont été autorisés (deux avec une AMM conditionnelle), et deux demandes d'AMM ont été retirées par les demandeurs.

Plusieurs documents ont été publiés par l'EMA dont :

- Le guideline sur les aspects qualité, non clinique et clinique des cellules génétiquement modifiées a été révisé et publié sur le site de l'EMA et entrera en vigueur le 1er juin 2021 (*Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells* [3 November 2020 EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1]).

- Une information portant sur la mise en garde de l'EMA contre les thérapies cellulaires non prouvées [28 April 2020 EMA/CAT/94295/2020].

La France a adopté avec 22 autres états européens les 3 nouveaux documents que la Commission européenne vient de publier sur son site pour les demandes d'autorisations OGM des médicaments qui consistent ou qui contiennent des OGM (https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en).

Pour résumer, les documents ci-dessous couvrent tous les médicaments de thérapie génique consistant ou contenant des OGM :

- Frequently asked questions: medicinal products for human use containing or consisting of GMOs: interplay between the EU legislation on medicinal products and GMOs
- Genetically modified cells
 - Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified by means of viral vectors
 - Common Application form for clinical research with human cells genetically modified by means of viral vectors
- AAV
 - Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors
 - Common application form for investigational medicinal products for human use that contain or consist of AAV vectors
- Viral vectors
 - Common application form for viral vectors contained in investigational medicinal products for human use
- Oncolytic viruses:
 - Considerations for the evaluation of Shedding



Au niveau de la Pharmacopée européenne, les sièges de président des groupes de travail thérapie cellulaire (CTP-WP) et thérapie génique (GTP-WP) ont récemment été renouvelés et sont occupés par des agents de l'ANSM.

Un nouveau chapitre général «2.6.39 : Contrôle microbiologique des tissus humains » a été mis en consultation publique jusqu'au 31 mars 2021. Il est disponible auprès de l'ANSM et sera envoyé aux personnes du domaine concerné qui en feraient la demande ;

Le chapitre général « 2.6.27 : Contrôle microbiologique des produits cellulaires » a été révisé après une mise à jour des souches bactériennes.

Enfin la 168ème Commission de la Pharmacopée européenne a inscrit deux nouveaux textes à son programme de travail : un chapitre général sur les Produits cellulaires (5.32) et une monographie générale sur les médicaments de thérapie génique pour usage humain (3186)

- Inspections en Europe : le cas des vecteurs viraux

La direction de l'inspection (pôle INS BIO1) participe en tant que rapporteur au groupe de travail de l'EMA sur la définition des « principes BPF » applicables aux fabricants de vecteurs viraux utilisés comme matière première de départ dans la fabrication de MTI. L'EMA souhaite harmoniser les pratiques d'évaluation et de contrôle de ces fabricants dans les différents Etats de l'Union européenne. Un projet de document Q&R est actuellement en cours d'élaboration par l'inspection working group (IWG) en lien avec le CAT et le Biologics Working Party (BWP). Ces travaux pourraient aboutir au premier semestre 2021. Un point d'information pourra être effectué lors d'une prochaine réunion du comité.

Politique d'innovation à l'ANSM

La cheffe du Pôle Politiques Publiques et Processus d'Innovation de l'ANSM informe les participants que l'ANSM va proposer aux promoteurs d'essais cliniques à partir de février des formations portant sur le déploiement du règlement européen sur les essais cliniques de médicaments qui sera applicable en 2022.

Tour de table & questions diverses

Le LEEM propose de revenir lors d'une prochaine séance sur la fin de la mission du haut conseil de biotechnologie suite à son renouvellement temporaire pour un an en 2021 et d'indiquer si l'ANSM sera partie prenante de la nouvelle organisation sur la question des OGM.

France Biotech fait part de sa satisfaction suite à la prise en compte de sa demande lors de la précédente réunion : les délais d'instruction des demandes d'essai clinique se sont raccourcis et correspondent à leurs attentes.

Dates des réunions en 2021

Les dates proposées sont les suivantes. Les réunions se déroulent l'après-midi à partir de 14 heures.

Vendredi 18 juin 2021

Vendredi 22 octobre 2021